



Veröffentlichungsnummer : **0 550 385 A1**

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

Anmeldenummer : **92810990.9**

Anmeldetag : **11.12.92**

Int. Cl.<sup>5</sup> : **A61K 31/66, A61K 31/675, A61K 31/335, // (A61K31/66, 31:335), (A61K31/675, 31:335)**

Priorität : **19.12.91 CH 3779/91**  
**27.01.92 CH 215/92**

Veröffentlichungstag der Anmeldung :  
**07.07.93 Patentblatt 93/27**

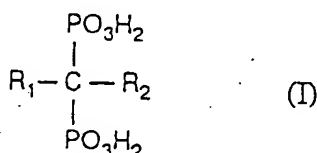
Benannte Vertragsstaaten :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE**

Anmelder : **CIBA-GEIGY AG**  
**Klybeckstrasse 141**  
**CH-4002 Basel (CH)**

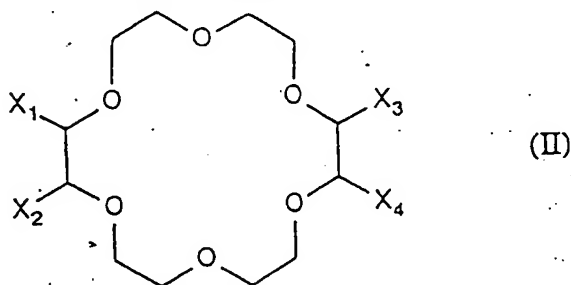
Erfinder : **Flesch, Gérard, Dr.**  
**rue de la Patrouille 6**  
**F-68100 Mulhouse (FR)**  
Erfinder : **Lehn, Jean-Marie, Prof. Dr.**  
**21, rue d'Oslo**  
**F-67000 Strasbourg (FR)**

**Peroral zu verabreichende pharmazeutische Zusammensetzungen, die Methandiphosphonsäure-Derivate und 18-Krone-6 Ether enthalten.**

Die Erfindung betrifft peroral zu verabreichende pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend (a) pharmazeutisch verwendbare Methandiphosphonsäure-Derivate, z.B. solche von der Formel I,



worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  wie in der Beschreibung angegeben definiert sind, oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, (b) makrozyklische Polyether der Formel II



worin  $\text{X}_{\text{sub}1}$ ;  $\text{X}_{\text{sub}4}$ ; unabhängig voneinander Carboxy, Carbamoyl oder N-mono- oder N,N-disubstituiertes Carbamoyl bedeuten, und (c) gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe. Sie werden in an sich bekannter Weise hergestellt.

BEST AVAILABLE COPY

EP 0 550 385 A1

Methandiphosphonsäure-Derivate werden bekanntlich z.B. zur Behandlung von osteolytischen Knochenmetastasen und Hyperkalzämie eingesetzt, da sie in der Lage sind, das Wachstum und die Zersetzung von Hydroxyapatit zu hemmen. Diese Verbindungen hemmen die Knochenresorption, indem sie sich spontan an das Hydroxyapatit des Knochens binden, so dass z.B. Osteoklasten keine Hydroxyapatitkristalle mehr abspalten können. Verbindungen dieser Substanzklasse werden beispielsweise in der DE-OS-2 405 254 beschrieben.

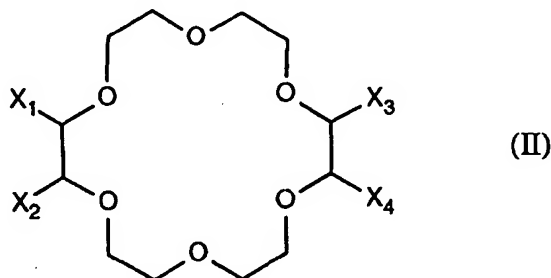
Es ist bekannt, dass Methandiphosphonsäure-Derivate nach peroraler Verabreichung nur in geringem Masse im Magen-Darm-Trakt resorbiert werden. Um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erreichen, müssen sie dementsprechend peroral in höherer Dosierung oder parenteral verabreicht werden.

Wegen der Bedeutung dieser Substanzklasse für die Behandlung beispielsweise von Osteoporose, Morbus Paget, Morbus Bechterew sowie Knochenmetastasenbildungen liegt das Ziel vielfacher Bemühungen darin, eine perorale pharmazeutische Applikationsform bereitzustellen, bei der die Wirkstoffe in grösserem Ausmass resorbiert werden.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Methandiphosphonsäure-Derivate nach peroraler Verabreichung wesentlich besser resorbiert werden, wenn sie zusammen mit bestimmten makrozyklischen Polyethern verabreicht werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher peroral zu verabreichende pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend

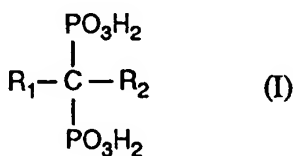
- (1) mindestens ein pharmazeutisch verwendbares Methandiphosphonsäure-Derivat,
- (2) mindestens einen makrozyklischen Polyether der Formel II,



worin  $X_1$ - $X_4$  unabhängig voneinander Carboxy, Carbamoyl oder N-mono- oder N,N-di-substituiertes Carbamoyl bedeuten, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, und

- (3) gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe.

Ein pharmazeutisch verwendbares Methandiphosphonsäure-Derivat besitzt z.B. die Struktur der Formel I,



worin  $R_1$  Wasserstoff, Hydroxy, Amino oder Halogen bedeutet und  $R_2$  für Halogen oder einen über C, N, S oder O gebundenen Rest steht, und umfasst auch entsprechende pharmazeutisch annehmbare Salze.

Bevorzugt sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Methandiphosphonsäure-Derivat mindestens eine Verbindung der Formel I, worin

- (a)  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Halogen bedeuten, oder
- (b)  $R_1$  Wasserstoff ist und  $R_2$  eine Gruppe  $\text{Ar-S-}$ ,  $\text{Het}_1\text{-NH-}$ ,  $\text{Cyc-NH-}$ ,  $\text{Ar-S-A-N(R')-}$  oder  $\text{Het}_3\text{-S-A-N(R')-}$  bedeutet, worin Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht,  $\text{Het}_1$  und  $\text{Het}_3$  jeweils unsubstituiertes oder substituiertes, monocyclisches 5- oder 6-gliedriges Monoaza-, Diaza- oder Thiaza-aryl bedeuten, welches über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist, Cyc für Cycloalkyl steht, A Alkylen bedeutet und  $R'$  für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, oder
- (c)  $R_1$  Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet und  $R_2$  für  $\text{-A-R}_3$  steht, worin A Alkylen bedeutet und  $R_3$  entweder für  $\text{Het}_2$  steht, das wie  $\text{Het}_1$  definiert ist, aber über ein Ringkohlenstoff- oder ein Ringstickstoffatom gebunden sein kann, oder

$R_3$  Wasserstoff oder unsubstituiertes oder durch Alkyl, Cycloalkyl, Ar-Alkyl, Ar-O-Alkyl, Ar-S-Alkyl oder Het<sub>1</sub>-Alkyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiertes Amino bedeutet, wobei Ar und Het<sub>1</sub> wie oben definiert sind, oder

$R_3$  für durch unsubstituiertes oder durch Ar substituiertes Alkylenamino steht, worin zwei Alkylenkohlenstoffatome zusätzlich über Alkylen miteinander verknüpft sein können und Ar wie oben definiert ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, enthalten.

Salze von Verbindungen der Formel I sind insbesondere deren Salze mit Basen, wie von Gruppen Ia, Ib, IIa und IIb des Periodensystems der Elemente abgeleitete Metallsalze, z.B. Alkalimetall-, insbesondere Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalimetall-, insbesondere Calcium- oder Magnesiumsalze, ebenso z.B. Ammoniumsalze mit Ammoniak oder organischen Aminen.

Substituiertes Phenyl ist ein- oder mehrfach, z.B. zwei-, ferner dreifach, substituiert, z.B. durch Niederal-  
kyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl und/oder insbesondere Halogen.

Monocyclisches, 5- oder 6-gliedriges Monoaza-, Diaza- oder Thiazaaryl bedeutet beispielsweise Pyrrolyl, Imidazolyl, wie 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, Pyrazolyl, wie 1- oder 3-Pyrazolyl, Thiazolyl, wie 2- oder 4-Thiazolyl, Pyridyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridyl. Entsprechende Reste können z.B. durch Alkyl ein- oder mehrfach, z.B. zwei-, ferner dreifach, substituiert sein. Bevorzugte substituierte Reste sind beispielsweise Alkyl-substituiertes 1-Imidazolyl und 5-Imidazolyl, 5-Niederal-2-thiazolyl, wie 5-Methyl-2-thiazolyl, 5-Ethyl-2-thiazolyl und 5-n-Butyl-2-thiazolyl, sowie Alkyl-substituiertes 2- und 3-Pyridyl.

Unsubstituiertes oder substituiertes, monocyclisches 5- oder 6-gliedriges Monoaza-, Diaza- oder Thiaza-  
aryl, welches über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist, bedeutet insbesondere einen Rest aus der Gruppe 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-Pyrazolyl, Thiazolyl, z.B. 2- oder 4-Thiazolyl, und Pyridyl, z.B. 2-, 3- oder 4-Pyridyl, der unsubstituiert oder durch Niederal-  
kyl substituiert ist.

Unsubstituiertes oder substituiertes, monocyclisches 5- oder 6-gliedriges Monoaza-, Diaza- oder Thiaza-  
aryl, welches über ein Ringkohlenstoff- oder ein Ringstickstoffatom gebunden ist, bedeutet insbesondere einen Rest aus der Gruppe Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl oder Pyridyl, der unsubstituiert oder durch Nie-  
deralkyl substituiert ist.

Alkyl ist insbesondere Niederal-  
kyl und Alkylen insbesondere Niederal-  
kylen, während Ar-Alkyl beispielswei-  
se gegebenenfalls im Phenylteil wie vorstehend angegeben substituiertes Phenylniederal-  
kyl bedeutet.

Cycloalkyl ist insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, -butyl, -pentyl, -hexyl oder -heptyl.

Durch Alkyl, Cycloalkyl, Ar-Alkyl, Ar-O-Alkyl, Ar-S-Alkyl oder Het<sub>1</sub>-Alkyl mono- oder disubstituiertes Amino bedeutet insbesondere Niederal-  
kyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Phenylniederal-  
kyl-, Diniederal-  
kyl-, Niederal-  
kyl-phenyl-  
niederal-  
kyl-, Diphenylniederal-  
kylamino, Phenoxy-  
niederal-  
kylamino, Niederal-  
kyl-phenoxy-  
niederal-  
kyl-amino, Phenoxy-  
niederal-  
kyl-phenyl-  
niederal-  
kyl-amino, Diphenoxy-  
niederal-  
kyl-amino, Phenylthio-  
niederal-  
kyl-, Niederal-  
kyl-  
phenylthio-  
niederal-  
kyl-, Phenylthio-  
niederal-  
kyl-phenyl-  
niederal-  
kyl-, Diphenylthio-  
niederal-  
kyl-amino, Niederal-  
kyl-pyri-  
dyn-  
niederal-  
kyl-amino, Phenyl-  
niederal-  
kyl-pyridyl-  
niederal-  
kylamino, Phenoxy-  
niederal-  
kyl-pyridyl-  
niederal-  
kylamino, Phenylthio-  
niederal-  
kyl-pyridyl-  
niederal-  
kyl-amino oder Dipyridyl-  
niederal-  
kylamino, wobei der Phenyl- bzw.  
Pyridylteil gegebenenfalls wie vorstehend angegeben substituiert sein kann.

Gegebenenfalls durch Ar substituiertes Alkylenamino bedeutet insbesondere Niederal-  
kylenamino, z.B.  
1,4-Butylenamino (= Pyrrolidin-1-yl) oder 1,5-Pentylenamino (= Piperidin-1-yl), oder durch einen unsubstitu-  
ierten oder wie vorstehend angegeben substituierten Phenylrest substituiertes Niederal-  
kylenamino, wie 2-(4-  
Chlorphenyl)- 1,4-butylen-amino oder 3-Phenyl- 1,5-pentylen-amino.

Alkylenamino, worin zwei Alkylenkohlenstoffatome zusätzlich über Alkylen miteinander verknüpft sind, bedeutet insbesondere Niederal-  
kylenamino, worin zwei, insbesondere nicht benachbarte, Niederal-  
kylenkohlenstoffatome  
über Niederal-  
kylen, in erster Linie Methylen, miteinander verknüpft sind. Bevorzugt sind z.B. entsprechende  
3-Azabicyclo-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alk-3-yl-Reste.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeindefinitionen haben, sofern nicht abweichend definiert, in erster Linie die folgenden Bedeutungen:

Halogen ist insbesondere Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor oder Brom, ferner Jod, in  
erster Linie Chlor.

Niederal-  
kyl ist z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek- und tert-Butyl und umfasst  
ferner entsprechende Pentyl-, Hexyl- und Heptylreste. Bevorzugt ist C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl.

Niederal-  
koxy ist z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy und n-Butyloxy und umfasst ferner ent-  
sprechende Pentyloxy-, Hexyloxy- und Heptyloxyreste. Bevorzugt ist C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy.

Niederal-  
kylen ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen, wie Methylen, Ethylen, Pro-  
pylen, Butylen, Pentylen, ferner Hexylen und Heptylen, sowie 2-Methyl- 1,3-propylen, 2,4- oder 1,5-Dimethyl-  
1,5-pentylen. Niederal-  
kylen als Substituent von disubstituiertem Amino  $R_3$  weist mindestens zwei C-Atome,  
vorzugsweise 4-6 C-Atome, auf. Niederal-  
kylen, welches zwei Niederal-  
kylenkohlenstoffatome von durch Nie-

deralkylen disubstituiertem Amino miteinander verknüpft, weist insbesondere bis und mit 5 C-Atome auf und bedeutet bevorzugt Methylen.

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl ist Methyl, Ethyl, n-Propyl und Isopropyl.

Carbamoyl steht für die Gruppe -CONH<sub>2</sub>.

N-mono-substituiertes Carbamoyl ist z.B. N-Niederalkylcarbamoyl, N-(Aminoniederalkyl)-carbamoyl; N-Arylcarbamoyl, worin Aryl für Phenyl oder Naphthyl steht, welche jeweils unsubstituiert oder durch Carboxy und/oder -SO<sub>3</sub>H substituiert sind; N-[(Niederalkoxycarbonyl oder Carboxy)-niederalkyl]-carbamoyl oder N-[(3-Carbamoyl-1-pyridinium)-niederalkyl]-carbamoyl.

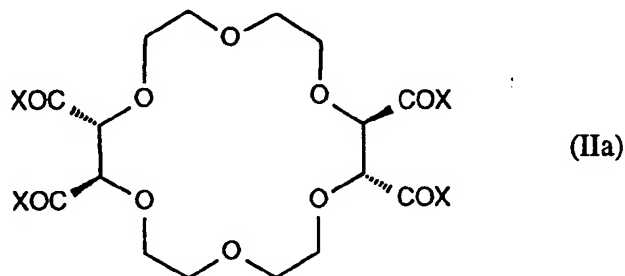
N,N-di-substituiertes Carbamoyl ist z.B. N,N-Diniederalkylcarbamoyl.

Weiterhin umfassen N-mono- und N,N-di-substituiertes Carbamoyl z.B. solche Reste, bei denen das Amidstickstoffatom von einer alpha-Aminosäure gebildet wird und daher entsprechend monosubstituiert (bzw. z.B. im Falle von Prolin disubstituiert) ist. Hervorzuheben sind dabei die von Glycin, Prolin, Phenylalanin, Tryptophan, Glutaminsäure und Arginin abgeleiteten Carbamoylreste. In diesen können die Carboxygruppen der jeweiligen Aminosäure frei, in Salzform oder auch derivatisiert, z.B. als Niederalkylester oder Carboxamide, vorliegen.

Mit "nieder" bezeichnete Reste oder Verbindungen weisen z.B. bis und mit 7 C-Atome, insbesondere bis und mit 4 C-Atome, auf.

Bevorzugt als makrozyklische Polyether der Formel II sind diejenigen, bei denen die Reste X<sub>1</sub>-X<sub>4</sub> identisch sind.

Insbesondere bevorzugt als makrozyklische Polyether der Formel II sind diejenigen der Formel IIa,



worin die Reste X identisch sind und für Hydroxy stehen, sowie pharmazeutisch verwendbare Salze davon. Es handelt sich hierbei um die (+)-1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan-2,3, 11,2-tetracarbonsäure [abgekürzt: (+)- 18-Krone-6-tetracarbonsäure] und pharmazeutisch verwendbare Salze davon. In erster Linie ist die freie (+)- 1,4,7,10,13,16-Hexaoxa-cyclooctadecan-2,3,11,12-tetracarbonsäure bevorzugt.

In den pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung liegen die Komponenten (1) [= pharmazeutisch verwendbare(s) Methandiphosphonsäure-Derivat(e)] und (2) [= makrozyklische(r) Polyether] vorzugsweise in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:16, insbesondere 1:1 bis 1:8, und vor allem 1:2 bis 1:6 vor.

Die pharmazeutisch verwendbaren Methandiphosphonsäure-Derivate sind bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

So sind beispielsweise Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist und R<sub>2</sub> Ar-S-bedeutet, durch Umsetzung von Tetraniederalkylmethandiphosphonat in Gegenwart einer starken Metallbase, wie NaH, mit einem Disulfid der Formel Ar-S-S-Ar und sich anschließender saurer Hydrolyse des Tetraniederalkylesters zugänglich (s. z.B. EP-A-100 718).

Entsprechende Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist und R<sub>2</sub> Het<sub>1</sub>-NH-bedeutet, kann man z.B. herstellen, indem man ein Gemisch aus H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> und PHal<sub>3</sub>, worin Hal Halogen, insbesondere Chlor, bedeutet, mit einem Formylamin der Formel Het<sub>1</sub>-NH-CHO umsetzt, oder indem man ein Amin Het<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub> mit einem Orthoameisensäureniederalkylester sowie einem Diniederalkylphosphit erhitzt und das Reaktionsprodukt, z.B. in Gegenwart einer Säure, hydrolysiert (s. z.B. EP-A-274 346).

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht und A Alkylen bedeutet, kann man beispielsweise von Verbindungen der Formel R<sub>3</sub>-A-Hal ausgehen und diese mit einem Tetraniederalkylmethandiphosphonat in Gegenwart einer starken Base, z.B. NaH, umsetzen und den so erhältlichen Tetraniederalkylester von entsprechenden Verbindungen der Formel I z.B. in Gegenwart einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, hydrolysieren (s. z.B. EP-A-275 821).

Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Hydroxy bedeutet und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht, kann man beispielsweise herstellen, indem man eine Carbonsäure der Formel R<sub>2</sub>-COOH mit einem Phosphorylierungsmittel, wie einem Gemisch aus H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> und PHal<sub>3</sub>, umsetzt und unter hydrolytischen Bedingungen aufarbeitet (s. z.B. EP-A-170

228 und EP-A-252 505).

Die Herstellung von Verbindungen der Formel Ia (s. u.) sowie pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon ist z.B. in der DE-OS-2 405 254 beschrieben.

Die Herstellung der makrozyklischen Polyether der Formel II ist z.B. in J.-P. Behr et al., *Helv. Chim. Acta* **65**, 1853- 1867 (1982) oder J.-P. Behr et al., *Helv. Chim. Acta* **63**, 2096-2111 (1980) beschrieben. Beispielsweise kann man eine Verbindung der Formel II mit  $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = \text{CON}(\text{CH}_3)_2$  so herstellen, indem man N,N,N',N'-Tetramethyltartramid zunächst mit Thallium(I)ethoxid und dann mit 1,5-Diod-3-oxapentan umsetzt. Die so erhaltene Verbindung kann z.B. durch saure Hydrolyse, z.B. mit Salzsäure, in eine andere Verbindung der Formel II, worin  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  und  $X_4$  Carboxy bedeuten, umgewandelt werden.

Die pharmazeutisch verwendbaren Methandiphosphonsäure-Derivate weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere besitzen sie eine ausgeprägte regulierende Wirkung auf den Calcium-Stoffwechsel von Warmblütern. Ebenso bewirken sie an der Ratte eine ausgeprägte Hemmung der Knochenresorption, die sich sowohl in der Versuchsanordnung gemäss *Acta Endocrinol.* **78**, 613-24 (1975) als auch im TPTX (Thyroparathyroidectomised) - Rattenmodell anhand der durch Vitamin D<sub>3</sub> ausgelösten experimentellen Hyperkalzämie zeigen liest. Ebenso wird die durch Walker-256-Tumore induzierte Tumorthyperkalzämie nach peroraler Verabreichung gehemmt. Ferner zeigen sie in der Adjuvansarthritis der Ratte in der Versuchsanordnung nach Newbould, *Brit. J. Pharmacology* **21**, 127 (1963) sowie nach Kaibara et al., *J. Exp. Med.* **159**, 1388-96 (1984) eine deutliche Hemmung auf das Fortschreiten chronisch-arthritischer Prozesse. Sie sind deshalb vorzüglich geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für die Behandlung von Erkrankungen, die mit Störungen des Calciumstoffwechsels in Verbindung gebracht werden können, beispielsweise entzündlicher Prozesse in Gelenken, degenerativer Prozesse im Gelenkknorpel, von Osteoporosis, Periodontitis, Hyperparathyreoidismus und von Calciumablagerungen in Blutgefässen oder an prothetischen Implantaten. Günstig beeinflusst werden sowohl Erkrankungen, bei denen eine anomale Ablagerung schwerlöslicher Calciumsalze festzustellen ist, wie solcher aus den Formenkreisen der Arthritis, z.B. Morbus Bechterew, Neuritis, Bursitis, Periodontitis und Tendinitis, Fibrodysplasie, Osteoarthritis oder Arteriosklerose, als auch solche, bei denen eine anomale Auflösung harter Körpergewebe im Vordergrund steht, wie die hereditäre Hypophosphatasie, degenerative Prozesse im Gelenkknorpel, Osteoporosen verschiedener Genese, Morbus Paget und die Osteodystrophia fibrosa, ebenso durch Tumore ausgelöste osteolytische Prozesse sowie Hypercalcämie. Einzelne Vertreter der vorstehend definierten Substanzklasse werden bereits therapeutisch eingesetzt.

Die gastrointestinale Absorption des Wirkstoffes kann z.B. über die Urinausscheidung des Wirkstoffes im Zeitraum 0-96 h nach einer einmaligen peroralen Gabe der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen, z.B. beim Hund, ermittelt werden. Dabei ergibt sich, dass die resorbierte Wirkstoffdosis bei Verabreichung der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen um einen Faktor von etwa 10 oder mehr gesteigert wird gegenüber der Verabreichung des Wirkstoffs etwa in einer "enteric coated" Tablette oder in Form von "enteric coated" Pellets.

Die Erfindung betrifft insbesondere pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend mindestens ein pharmazeutisch verwendbares Methandiphosphonsäure-Derivat der Formel I, worin

(a)  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Halogen bedeuten, oder

(b)  $R_1$  Wasserstoff ist und  $R_2$  eine Gruppe Ar-S-, Het<sub>1</sub>-NH-, Cyc-NH-, Ar-S-A-NH- oder Het<sub>3</sub>-S-A-NH- bedeutet, worin Ar für unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl und/oder Halogen substituiertes Phenyl steht, Het<sub>1</sub> unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Thiazolyl bedeutet, Cyc für C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl steht, A Niederalkylen bedeutet und Het<sub>3</sub> für Thiazolyl oder Pyridyl steht, welches jeweils unsubstituiert oder durch Niederalkyl substituiert ist, oder

(c)  $R_1$  Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet und  $R_2$  für -A-R<sub>3</sub> steht, worin A Niederalkylen bedeutet und R<sub>3</sub> entweder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Imidazolyl, welches über ein Ringkohlenstoff- oder ein Ringstickstoffatom gebunden ist, oder Pyridyl bedeutet, oder

R<sub>3</sub> Wasserstoff oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Ar-Niederalkyl, Ar-O-Niederalkyl, Ar-S-Niederalkyl oder Pyridylniederalkyl unabhängig voneinander mono- oder di-substituiertes Amino bedeutet, wobei Ar wie oben definiert ist, oder

R<sub>3</sub> für durch unsubstituiertes oder durch Ar substituiertes C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenamino steht, worin zwei nicht benachbarte Niederalkylenkohlenstoffatome zusätzlich über C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylen miteinander verknüpft sein können und Ar wie oben definiert ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

Die Erfindung betrifft vorteilhaft pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend eine pharmazeutisch verwendbare Methandiphosphonsäure der Formel I, worin

(a)  $R_1$  und  $R_2$  Halogen bedeuten, oder

(b)  $R_1$  Wasserstoff ist und  $R_2$  unsubstituiertes oder durch Halogen substituiertes Phenylthio, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Thiazolylamino oder C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylamino bedeutet, oder

(c) R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht, worin A C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen bedeutet und R<sub>3</sub> über ein Ringkohlenstoff- oder Ringstickstoffatom gebundenes, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Imidazolyl, oder Pyridyl bedeutet, oder

(d) R<sub>1</sub> Hydroxy ist und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht, worin A C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen bedeutet und R<sub>3</sub> Amino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, N-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylamino, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-N-phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkylamino, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-N-phenoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-N-phenyl-thio-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-N-pyridyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino; C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenamino, welches unsubstituiert oder durch Phenyl, das seinerseits unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist, substituiert ist; oder 1,5-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-3-aza-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl bedeutet, oder

(e) R<sub>1</sub> Hydroxy ist und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht, worin A C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen bedeutet und R<sub>3</sub> Wasserstoff ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

Die Erfindung betrifft sehr bevorzugt pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend eine pharmazeutisch verwendbare Methandiphosphonsäure der Formel I, worin

(a) R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Chlor bedeuten, oder

(b) R<sub>1</sub> Wasserstoff ist und R<sub>2</sub> unsubstituiertes oder durch Chlor substituiertes Phenylthio, unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Thiazolylamino oder Cycloheptylamino bedeutet, oder

(c) R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht, worin A Methylen, Ethylen, Propylen oder Pentylen bedeutet und R<sub>3</sub> Imidazol-1-yl, Imidazol-5-yl, 1-Methylimidazol-2-yl, 4-Methylimidazol-5-yl, oder 2- oder 3-Pyridyl bedeutet, oder

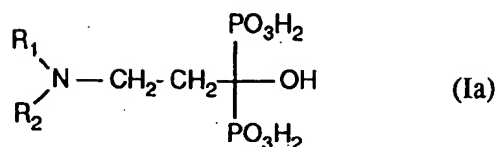
(d) R<sub>1</sub> Hydroxy ist und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht, worin A Methylen, Ethylen, Propylen oder Pentylen bedeutet und R<sub>3</sub> Amino, Dimethylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Methyl-N-n-pentylamino, N-Cycloheptylamino, N-Methyl-N-(2-phenylethyl)-amino, N-Methyl-N-(3-phenylpropyl)-amino oder N-Methyl-N-(5-phenylpentyl)-amino, N-Methyl-N-(3-phenoxypropyl)-amino, N-Methyl-N-(2-phenylthioethyl)-amino, N-Methyl-N-(3-phenylthiopropyl)-amino, N-Methyl-N-[3-(2-pyridyl)-propyl]-amino, Piperidin-1-yl, welches unsubstituiert oder in 4-Stellung durch Phenyl substituiert ist, oder Pyrrolidin-1-yl, welches unsubstituiert oder in 3-Stellung durch 4-Chlorphenyl substituiert ist, oder 1,5-Dimethyl-3-aza-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl bedeutet, oder

(e) R<sub>1</sub> Hydroxy ist und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht, worin A Methylen bedeutet und R<sub>3</sub> Wasserstoff ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

Die Erfindung betrifft in erster Linie pharmazeutische Zusammensetzungen, welche eine pharmazeutisch wirksame Methandiphosphonsäure ausgewählt aus der folgenden Gruppe von Verbindungen der Formel I enthalten:

4-Amino-1-hydroxy-butan-1,1-diphosphonsäure, 6-Amino-1-hydroxy-hexan-1,1-diphosphonsäure, 3-(N-Methyl-N-n-pentyl-amino)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 3-[N-(3-Phenylpropyl)-N-methyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 3-(N-Methyl-N-5-phenylpentyl-amino)-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure, 3-[N-Methyl-N-3-(2-pyridyl)-propyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-[N-methyl-N-(3-phenoxypropyl)-amino]-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-[N-methyl-N-(2-phenoxyethyl)-amino]-propan-1,1-diphosphonsäure, 4-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-1-hydroxy-butan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-(1-piperidino)-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-[3-(4-chlorphenyl)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(imidazol-1-yl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 2-(1-Methylimidazol-2-yl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(4-methylimidazol-5-yl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(imidazol-5-yl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(3-pyridyl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 2-(2-Pyridyl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-[(5-n-Butyl-2-thiazolyl)-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure, 1-[(5-Methyl-2-thiazolyl)-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure, 1-[(2-Thiazolyl)-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-(4-Chlor-phenylthio)-methan-1,1-diphosphonsäure, 1,1-Dichlor-methan-1,1-diphosphonsäure, 3-(1,5-Dimethyl-3-azabicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-[(5-Ethyl-2-thiazolyl)-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure, 3-[N-(2-Phenylethyl)-N-methyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 3-[N-(2-Phenylthioethyl)-N-methyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 3-[N-(3-Phenylthiopropyl)-N-methyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)-propan-1,1-diphosphonsäure, 2-(N-Cycloheptylamino)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-(N-Cycloheptylamino)-methan-1,1-diphosphonsäure, 2-(N,N-Dimethylamino)-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure, 3-Amino-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 3-(N,N-Dimethylamino)-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure, 3-(N-Methyl-N-n-propyl-amino)-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure, 1-[N-(4-Phenylthiobutyl)-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure oder 1-[N-(4-(2-Pyridyl)thiobutyl)-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure, oder jeweils ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon, enthalten.

Ein besonderer Gegenstand der Erfindung sind die pharmazeutische Zusammensetzungen, welche als pharmazeutisch wirksame Methandiphosphonsäure eine Verbindung der Formel Ia,



5 worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeuten, oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon, enthalten.

10 Vor allen Dingen betrifft die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, welche als Verbindung der Formel I das Dinatriumsalz der 3-Amino-1-hydroxy-propan-1, 1-diphosphonsäure - im folgenden Dinatriumpamidronat (engl. Freiname disodium pamidronate) genannt - und als makrozyklischen Polyether die (+)-1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan-2,3,11,12-tetracarbonsäure, oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon, enthalten.

15 Gegenstand der Erfindung ist ebenso ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen, welches nach an sich bekannter Methodik erfolgen kann und dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein pharmazeutisch verwendbares Methandiphosphonsäure-Derivat und einen makrozyklischen Polyether der Formel II mit üblichen pharmazeutisch verwendbaren Hilfs- und Zusatzstoffen verarbeitet.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Steigerung der peroralen Resorption von pharmazeutisch verwendbaren Methandiphosphonsäure-Derivaten, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein pharmazeutisch verwendbares Methandiphosphonsäure-Derivat zusammen mit einem makrozyklischen Polyether der Formel II wie oben definiert in eine pharmazeutische Zusammensetzung einarbeitet.

Die Erfindung betrifft vor allen Dingen die in den Beispielen beschriebenen pharmazeutischen Präparate sowie Verfahren zu deren Herstellung.

25 Die pharmazeutisch verwendbaren Methandiphosphonsäure-Derivate können je nach Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen in Form eines möglichen Isomeren oder eines Gemisches derselben vorliegen, beispielsweise als optische Isomere, wie Enantiomere oder Diastereomere, oder geometrische Isomere, wie cis-trans-Isomere. Dabei liegen die optischen Isomeren in Form der reinen Antipoden und/oder als Racemate vor.

30 Die pharmazeutisch verwendbaren Methandiphosphonsäure-Derivate können auch in Form ihrer Hydrate eingesetzt werden oder andere zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Die erfindungsgemässen peroral zu verabreichenden pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten die pharmazeutisch verwendbaren Methandiphosphonsäure-Derivate beispielsweise in einer pharmakologisch wirksamen Menge. Die tägliche Dosierung des Wirkstoffs hängt vom Alter und individuellen Zustand sowie von der Applikationsweise ab.

35 Im Normalfall ist bei einem 75 kg schweren Warmblüter von einer ungefähren Tagesdosis von 0,2 bis 200 mg/kg, insbesondere 1 bis 50 mg/kg, auszugehen, die in einer Dosis oder in mehreren Teildosen verabreicht werden kann.

40 In erster Linie kommen dabei Kapseln, z.B. harte oder weiche Gelatinekapseln, Sachets, Tabletten, beschichtete Tabletten, z.B. Tabletten mit Magensaft-resistenten Ueberzügen ("enteric coated tablets"), oder Dragee-Kerne in Frage, ferner z.B. auch Lösungen.

45 Einzeldosierte Applikationsformen enthalten vorzugsweise etwa 1 % bis etwa 90 % und nicht-einzeldosierte Applikationsformen vorzugsweise etwa 0,1 % bis etwa 20 % des Gemisches Wirkstoffmakrozyklischer Polyether. Dosis-einheitsformen, wie Kapseln, Tabletten oder Dragees, enthalten z.B. von etwa 1 mg bis etwa 500 mg des Gemisches Wirkstoffmakrozyklischer Polyether.

50 Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs-, oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Zusammensetzungen zur peroralen Anwendung z.B. erhalten, indem man den Wirkstoff und den makrozyklischen Polyether mit einem oder mehreren festen Trägerstoffen kombiniert und ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert. Das Gemisch bzw. Granulat kann - falls gewünscht - mit einer oder mehreren Schichten umhüllt werden, wobei man beschichtete Pellets erhält. Das Gemisch bzw. Granulat bzw. die Pellets können, wenn erwünscht, gegebenenfalls durch Zugabe von zusätzlichen Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragee-Kernen verarbeitet werden.

55 Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, und/oder Cellulosepräparate, ferner Bindemittel, wie Stärken, z.B. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner etwa Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Alginsäure oder ein Salz davon; z.B. Natriumalgi-

nat.

Zusätzliche Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure und/oder Polyethylenglykol, oder Derivate davon.

Sachets sind Behältnisse, z.B. Beutel aus Polyäthylen, kaschierterm Papier oder Aluminium, welche direkt die Granulate, oder auch Pellets, enthalten. Nach dem Öffnen können die Granulate bzw. Pellets entweder unmittelbar eingenommen oder vor der Einnahme mit z.B. Wasser versetzt werden.

Dragée-Kerne können mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Ueberzügen versehen werden, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Bevorzugt peroral anwendbare pharmazeutische Zusammensetzungen sind z.B. Steckkapseln aus Gelatine sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie z.B. Glycerin oder Sorbit. Die Steckkapseln können das Gemisch Wirkstoff/makrozyklischer Polyether in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Maisstärke, Bindemitteln und/oder Gleitmitteln, wie z.B. Talk, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist das Gemisch Wirkstoff/makrozyklischer Polyether vorzugsweise in geeigneten flüssigen Hilfsstoffen, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Das nachfolgende Beispiel illustriert die vorliegende Erfindung.

Beispiel 1: Gelatinekapseln enthaltend 0,25 g eines Gemisches Wirkstoff/makrozyklischer Polyether können z.B. wie folgt hergestellt werden:

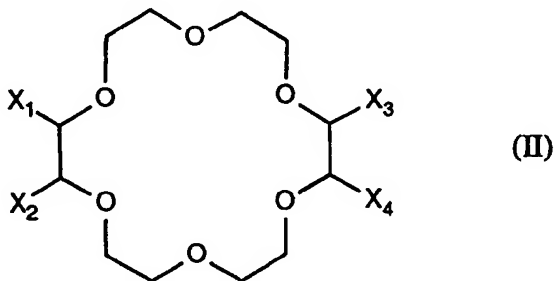
#### Zusammensetzung (für 5000 Kapseln)

Dinatriumpamidronat-Pentahydrat ( $\cong$ 250 g wasserfreies Dinatrium-pamidronat)	328,83 g
(+)-18-Krone-6-tetracarbonsäure	1000 g
Weizenstärke	120 g
Stearinsäure	80 g
Laktose	20 g

Die pulverförmigen Substanzen werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6 mm getrieben und gemischt. Portionen von je 0,31 g des Gemisches werden mittels einer Kapselfüllmaschine in Gelatine-Kapseln abgefüllt.

#### Patentansprüche

1. Eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend
  - (1) mindestens ein pharmazeutisch verwendbares Methandiphosphonsäure-Derivat,
  - (2) mindestens einen makrozyklischen Polyether der Formel II,

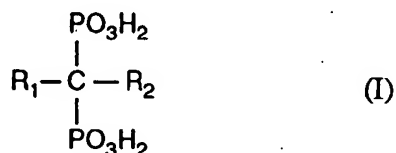


worin  $X_1$ - $X_4$  unabhängig voneinander Carboxy, Carbamoyl oder N-mono- oder N,N-di-substituiertes Carbamoyl bedeuten, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, und



(3) gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend als Methandiphosphonsäure-Derivat mindestens eine Verbindung der Formel I,



worin

- (a)  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  unabhängig voneinander Halogen bedeuten, oder
- (b)  $\text{R}_1$  Wasserstoff ist und  $\text{R}_2$  eine Gruppe  $\text{Ar-S-}$ ,  $\text{Het}_1\text{-NH-}$ ,  $\text{Cyc-NH-}$ ,  $\text{Ar-S-A-N(R')-}$  oder  $\text{Het}_3\text{-S-A-N(R')-}$  bedeutet, worin  $\text{Ar}$  für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht,  $\text{Het}_1$  und  $\text{Het}_3$  jeweils unsubstituiertes oder substituiertes, monocyclisches 5- oder 6-gliedriges Monoaza-, Diaza- oder Thiaza-aryl bedeuten, welches über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist,  $\text{Cyc}$  für Cycloalkyl steht,  $\text{A}$  Alkylen bedeutet und  $\text{R'}$  für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, oder
- (c)  $\text{R}_1$  Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet und  $\text{R}_2$  für  $-\text{A-R}_3$  steht, worin  $\text{A}$  Alkylen bedeutet und  $\text{R}_3$  entweder für  $\text{Het}_2$  steht, das wie  $\text{Het}_1$  definiert ist, aber über ein Ringkohlenstoff- oder ein Ringstickstoffatom gebunden sein kann, oder  $\text{R}_3$  Wasserstoff oder unsubstituiertes oder durch Alkyl, Cycloalkyl,  $\text{Ar-Alkyl}$ ,  $\text{Ar-O-Alkyl}$ ,  $\text{Ar-S-Alkyl}$  oder  $\text{Het}_1\text{-Alkyl}$  unabhängig voneinander mono- oder disubstituiertes Amino bedeutet, wobei  $\text{Ar}$  und  $\text{Het}_1$  wie oben definiert sind, oder  $\text{R}_3$  für durch unsubstituiertes oder durch  $\text{Ar}$  substituiertes Alkylenamino steht, worin zwei Alkylenkohlenstoffatome zusätzlich über Alkylen miteinander verknüpft sein können und  $\text{Ar}$  wie oben definiert ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend als Methandiphosphonsäure-Derivat mindestens eine Verbindung der Formel I, worin

- (a)  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  unabhängig voneinander Halogen bedeuten, oder
- (b)  $\text{R}_1$  Wasserstoff ist und  $\text{R}_2$  eine Gruppe  $\text{Ar-S-}$ ,  $\text{Het}_1\text{-NH-}$ ,  $\text{Cyc-NH-}$ ,  $\text{Ar-S-A-NH-}$  oder  $\text{Het}_3\text{-S-A-NH-}$  bedeutet, worin  $\text{Ar}$  für unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl und/oder Halogen substituiertes Phenyl steht,  $\text{Het}_1$  unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Thiazolyl bedeutet,  $\text{Cyc}$  für  $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl steht,  $\text{A}$  Niederalkylen bedeutet und  $\text{Het}_3$  für Thiazolyl oder Pyridyl steht, welches jeweils unsubstituiert oder durch Niederalkyl substituiert ist, oder
- (c)  $\text{R}_1$  Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet und  $\text{R}_2$  für  $-\text{A-R}_3$  steht, worin  $\text{A}$  Niederalkylen bedeutet und  $\text{R}_3$  entweder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Imidazolyl, welches über ein Ringkohlenstoff- oder ein Ringstickstoffatom gebunden ist, oder Pyridyl bedeutet, oder  $\text{R}_3$  Wasserstoff oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl,  $\text{Ar-Niederakyl}$ ,  $\text{Ar-O-Niederakyl}$ ,  $\text{Ar-S-Niederakyl}$  oder Pyridylniederalkyl unabhängig voneinander mono- oder di-substituiertes Amino bedeutet, wobei  $\text{Ar}$  wie oben definiert ist, oder  $\text{R}_3$  für durch unsubstituiertes oder durch  $\text{Ar}$  substituiertes  $\text{C}_4\text{-C}_6$ -Alkylenamino steht, worin zwei nicht benachbarte Niederalkylenkohlenstoffatome zusätzlich über  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkylen miteinander verknüpft sein können und  $\text{Ar}$  wie oben definiert ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend eine pharmazeutisch verwendbare Methandiphosphonsäure der Formel I, worin

- (a)  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  Halogen bedeuten, oder
- (b)  $\text{R}_1$  Wasserstoff ist und  $\text{R}_2$  unsubstituiertes oder durch Halogen substituiertes Phenylthio, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Thiazolylamino oder  $\text{C}_5\text{-C}_7$ -Cycloalkylamino bedeutet, oder
- (c)  $\text{R}_1$  Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet und  $\text{R}_2$  für  $-\text{A-R}_3$  steht, worin  $\text{A}$   $\text{C}_1\text{-C}_7$ -Alkylen bedeutet und  $\text{R}_3$  über ein Ringkohlenstoff- oder Ringstickstoffatom gebundenes, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Imidazolyl, oder Pyridyl bedeutet, oder
- (d)  $\text{R}_1$  Hydroxy ist und  $\text{R}_2$  für  $-\text{A-R}_3$  steht, worin  $\text{A}$   $\text{C}_1\text{-C}_7$ -Alkylen bedeutet und  $\text{R}_3$  Amino,  $\text{Di-C}_1\text{-C}_5\text{-al}$

kylamino, N-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylamino, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-N-phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-akylamino, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-N-phenoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-akyl, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-N-phenyl-thio-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-N-pyridyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino; C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenamino, welches unsubstituiert oder durch Phenyl, das seinerseits unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist, substituiert ist; oder 1,5-Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-3-aza-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl

bedeutet, oder

(e) R<sub>1</sub> Hydroxy ist und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht, worin A C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen bedeutet und R<sub>3</sub> Wasserstoff ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend eine pharmazeutisch verwendbare Methandiphosphonsäure der Formel I, worin

(a) R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Chlor bedeuten, oder

(b) R<sub>1</sub> Wasserstoff ist und R<sub>2</sub> unsubstituiertes oder durch Chlor substituiertes Phenylthio, unsubstituiertes oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes Thiazolylamino oder Cycloheptylamino bedeutet, oder

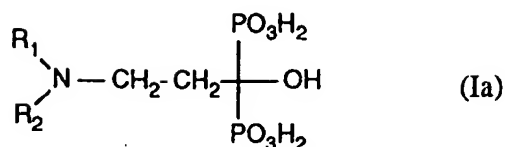
(c) R<sub>1</sub> Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht, worin A Methylen, Ethylen, Propylen oder Pentylen bedeutet und R<sub>3</sub> Imidazol-1-yl, Imidazol-5-yl, 1-Methylimidazol-2-yl, 4-Methylimidazol-5-yl, oder 2- oder 3-Pyridyl bedeutet, oder

(d) R<sub>1</sub> Hydroxy ist und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht, worin A Methylen, Ethylen, Propylen oder Pentylen bedeutet und R<sub>3</sub> Amino, Dimethylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Methyl-N-n-pentylamino, N-Cycloheptylamino, N-Methyl-N-(2-phenylethyl)-amino, N-Methyl-N-(3-phenylpropyl)-amino oder N-Methyl-N-(5-phenylpentyl)-amino, N-Methyl-N-(3-phenoxypropyl)-amino, N-Methyl-N-(2-phenylthioethyl)-amino, N-Methyl-N-(3-phenylthiopropyl)-amino, N-Methyl-N-[3-(2-pyridyl)-propyl]-amino, Piperidin-1-yl, welches unsubstituiert oder in 4-Stellung durch Phenyl substituiert ist, oder Pyrrolidin-1-yl, welches unsubstituiert oder in 3-Stellung durch 4-Chlorphenyl substituiert ist, oder 1,5-Dimethyl-3-aza-bicyclo[3.1.1]hept-3-yl bedeutet, oder

(e) R<sub>1</sub> Hydroxy ist und R<sub>2</sub> für -A-R<sub>3</sub> steht, worin A Methylen bedeutet und R<sub>3</sub> Wasserstoff ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

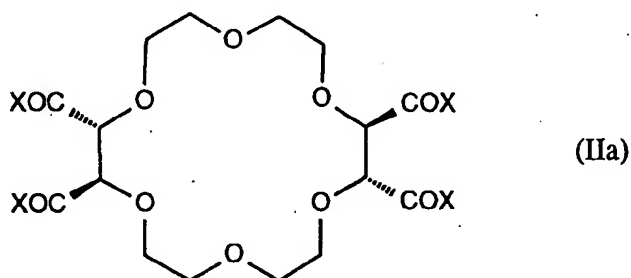
6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend eine pharmazeutisch wirksame Methandiphosphonsäure ausgewählt aus der folgenden Gruppe von Verbindungen der Formel I: 4-Amino-1-hydroxy-butan-1,1-diphosphonsäure, 6-Amino-1-hydroxy-hexan-1,1-diphosphonsäure, 3-(N-Methyl-N-n-pentyl-amino)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 3-[N-(3-Phenylpropyl)-N-methyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 3-(N-Methyl-N-5-phenylpentyl-amino)-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure, 3-[N-Methyl-N-3-(2-pyridyl)-propyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-[N-methyl-N-(3-phenoxypropyl)-amino]-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-[N-methyl-N-(2-phenoxyethyl)-amino]-propan-1,1-diphosphonsäure, 4-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-1-hydroxy-butan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-(1-piperidino)-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-[3-(4-chlorphenyl)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(imidazol-1-yl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 2-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(4-methyl-imidazol-5-yl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(imidazol-5-yl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(3-pyridyl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 2-(2-Pyridyl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-[(5-n-Butyl-2-thiazolyl)-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure, 1-[(5-Methyl-2-thiazolyl)-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure, 1-[(2-Thiazolyl)-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-(4-Chlor-phenylthio)-methan-1,1-diphosphonsäure, 1,1-Dichlormethan-1,1-diphosphonsäure, 3-(1,5-Dimethyl-3-azabicyclo[3.1.1]hept-3-yl)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-[(5-Ethyl-2-thiazolyl)-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure, 3-[N-(2-Phenylethyl)-N-methyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 3-[N-(2-Phenylthioethyl)-N-methyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 3-[N-(3-Phenylthiopropyl)-N-methyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)-propan-1,1-diphosphonsäure, 2-(N-Cycloheptylamino)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-(N-Cycloheptylamino)-methan-1,1-diphosphonsäure, 2-(N,N-Dimethylamino)-1-hydroxy-ethan-1,1-diphosphonsäure, 3-Amino-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure, 3-(N,N-Dimethylamino)-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure, 3-(N-Methyl-N-n-propyl-amino)-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure, 1-[N-(4-Phenylthiobutyl)-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure oder 1-[N-[4-(2-Pyridyl)thiobutyl]-amino]-methan-1,1-diphosphonsäure, oder jeweils ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend als Methandiphosphonsäure-Derivat eine Verbindung der Formel Ia,



worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl bedeuten, oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend als Methandiphosphonsäure-Derivat 3-Amino-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 8 enthaltend als Methandiphosphonsäure-Derivat das Dinatriumsalz der 3-Amino-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend als Methandiphosphonsäure-Derivat 3-(N,N-Dimethylamino)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend als Methandiphosphonsäure-Derivat 3-(N-Methyl-N-n-propyl-amino)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend als Methandiphosphonsäure-Derivat die 1-Hydroxy-2-(imidazol-1-yl)-ethan-1,1-diphosphonsäure oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend als Methandiphosphonsäure-Derivat die 3-[N-(2-Phenylthioethyl)-N-methyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend als Methandiphosphonsäure-Derivat die 3-[N-(3-Phenylthiopropyl)-N-methyl-amino]-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-14, enthaltend als makrozyklischen Polyether der Formel II eine Verbindung der Formel IIa,



worin die Reste X identisch sind und für Hydroxy stehen, sowie pharmazeutisch verwendbare Salze davon.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 9 enthaltend das Dinatriumsalz der 3-Amino-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsäure und die (+)-1,4,7,10,13,16-Hexaoxa-cyclooctadecan-2,3,11,12-tetracarbonsäure, oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz davon.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass das (die) pharmazeutisch verwendbare(n) Methandiphosphonsäure-Derivat(e) und der (die) makrozyklische(n) Polyether in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:16 vorliegen.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass das (die) pharmazeutisch verwendbare(n) Methandiphosphonsäure-Derivat(e) und der (die) makrozyklische(n) Polyether in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:8 vorliegen.
- 5 19. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass das (die) pharmazeutisch verwendbare(n) Methandiphosphonsäure-Derivat(e) und der (die) makrozyklische(n) Polyether in einem Verhältnis von 1:2 bis 1:6 vorliegen.
- 10 20. Verfahren zur Steigerung der peroralen Absorption von pharmazeutisch verwendbaren Methandiphosphonsäure-Derivaten, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein pharmazeutisch verwendbares Methandiphosphonsäure-Derivat zusammen mit einem makrozyklischen Polyether der Formel II wie in Anspruch 1 definiert, oder einem pharmazeutisch annehmbares Salz davon, in eine pharmazeutische Zusammensetzung einarbeitet.
- 15 21. Verwendung von pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss einem der Ansprüche 1-19 zur Behandlung von Hypercalcämie und osteolytischen Knochenmetastasen.
22. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-19 zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren des menschlichen oder tierischen Körpers.
- 20 23. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-19 zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren bei der Behebung von Störungen des Calcium- und/oder Phosphatstoffwechsels.

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT** Nummer der Anmeldung  
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 92 81 0990  
Seite 1

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 5)
D, Y	<p>HELV. CHIM. ACTA Bd. 63, Nr. 7, 1980, Seiten 2096 - 2111 J.P. BEHR 'Molecular receptors. Functionalized and chiral macrocyclic polyethers derived from tartaric acid' * das ganze Dokument *</p> <p>---</p>	1-23	<p>A61K31/66 A61K31/675 A61K31/335 //(A61K31/66, 31:335) (A61K31/675, 31:335)</p>
Y	<p>CAN. J. CHEM. Bd. 66, Nr. 5, 1988, Seiten 1097 - 1108 P.J. DUTTON 'Synthesis and metal ion complexation behavior of polycarboxylate 18-crown-6 ethers derived from tartaric acid.' * das ganze Dokument *</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-23	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 5)
			A61K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchesort <b>DEN HAAG</b>		Abchlußdatum der Recherche <b>16 MAERZ 1993</b>	Prüfer <b>ORVIZ DIAZ P.</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>..... &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p>			

EPO FORM 1503 GLA2 (PO/EPO)



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 81 0990  
Seite 2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 5)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
Y	PROC. NATL. ACAD. SCI. USA Bd. 80, Nr. 20, 1983, Seiten 6426 - 6428 A. HRICIGA 'pH regulation of divalent/monovalent Ca/K cation transport selectivity by a macrocyclic carrier molecule.' * das ganze Dokument *	1-23	
Y	EP-A-0 341 409 (BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN S.P.A) * Beispiel 18 *	1-23	
Y	EP-A-0 421 921 (CIBA-GEIGY AG) * Seite 5, Zeile 52 - Seite 6, Zeile 5; Ansprüche *	1-23	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 5)
Y	EP-A-0 381 296 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) * Ansprüche *	1-23	
Y	EP-A-0 336 851 (SANOFI, S.A.) * Seite 3, Zeile 4-35; Ansprüche *	1-23	
Y	CH-A-645 542 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) * Ansprüche *	1-23	
Y	EP-A-0 088 462 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) * Ansprüche *	1-23	
Y	WO-A-8 907 453 (HENKEL KGAA) * Ansprüche *	1-23	



EP 92 81 0990 -C-

### 1. Nicht patentierbarer Gegenstand

Obwohl die Ansprüche 20 und 21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers beziehen (Artikel 52(4) EPU), wurde die Recherche durchgeführt. Sie gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzungen.

### 2. Unklarheiten....

In Anbetracht der grossen Anzahl an Substanzen, die unter Formel I fallen können, musste die Recherche (im Prinzip) auf das generelle Konzept (Methandiphosphonsäure-Derivate), sowie auf die im Beispiel 1 genannte Substanz der Formel I beschränkt werden (EPU, Art. 84 und Richtlinien für die Prüfung im Europäischen Patentamt, Teil B, Kapitel II.7., letzter Satz und Kapitel III.3.7).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**